

BIOCHEMISCHE CHARAKTERISIERUNG
VERSCHIEDENER THROMBOCYTOPENIEFORMEN
DURCH BESTIMMUNG
INTRATHROMBOZYTÄRER ENZYMAKTIVITÄTEN

WERNER BRAUNBECK

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0107

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff

Biochemische Charakterisierung verschiedener Thrombozytopenie-
formen durch Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Werner Braunbeck
aus Mainz

Mainz 1973

Dekan: Prof. Dr. K.H. Bässler
1. Berichterstatter: Prof. Dr. W.G.A. Ohler
2. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Fischer
Tag der mündl. Prüfung: 27.6.1973



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II.. Methodik	2
III. Untersuchungsplan	4
IV. Klinische Untersuchungen; Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen	5
1) Bei gesunden Personen	5
2) Bei Patienten mit ITP	5
3) Bei Patienten mit Hyperspleniesyndrom	10
4) Bei Patienten mit Tumoren und System- hyperplasien des lymphatischen und des retikulo-histiozytären Systems	14
5) Bei Patienten mit Osteomyelosklerosen	16
6) Bei Patienten mit Leukosen	17
7) Bei Patienten mit Polycythämie	21
8) Bei Patienten mit Panzytopenie	22
9) Bei Patienten mit Plasmozytom	24
V. Diskussion der Ergebnisse	26
VI. Zusammenfassung	28
VII. Literaturverzeichnis	30
VIII. Tabellenanhang	32

I. EINLEITUNG

Die Thrombozytenzahl im peripheren Blut ist eine in einem bestimmten Bereich dynamisch geregelte Größe. Ihr aktueller Wert ist Ausdruck des Gleichgewichtes zwischen Plättchenbildung und Plättchenabbau. Über den Regelmechanismus, der die Thrombozytenzahl den physiologischen Bedürfnissen anpaßt, herrschen noch keine klaren Vorstellungen (HEILMEYER, 1968 (15); OHLER, 1971 (25)).

Mechanismen, die eine Störung dieses Gleichgewichtszustandes bewirken, besonders solche, die zu einer erniedrigten Plättchenzahl führen, sind jedoch auf Grund ihrer klinischen Bedeutung eingehender untersucht. Neben den Untersuchungen von Knochenmark und Milzfunktion (FISCHER, 1970 (10)) erlauben vor allem die Bestimmung von Thrombozytenlebensdauer und -abbauort mit ⁵¹Cr-markierten Plättchen (ASTER, 1966 (1); GEHRMANN und BLEIFELD, 1969 (13); BATZ et al., 1970 (3)) sowie die Beurteilung des Plättchenausbreitungsverhaltens an silikonisierten Glasflächen (BREDDIN, 1968 (7)) Aussagen über den Charakter einer Thrombozytopenie.

Einem allgemein gültigen, biologischen Prinzip entsprechend ist die intrathrombozytäre Enzymaktivität dem Alter und der Größe der Plättchen korreliert (LÖHR und WALLER, 1959 (18); DETWILER, ODELL und MCDONALD, 1962 (9); MCDONALD, ODELL und GOSSLEE, 1964 (19)). Die Höhe der intrathrombozytären Enzymaktivitäten ist also ein biochemisches Kriterium für die altersmäßige Zusammensetzung einer Thrombozytenpopulation (OHLER, 1968 (22)).

Von diesen Voraussetzungen ausgehend wies OHLER bei einer Reihe von Patienten mit einem Werlhof-Syndrom deutlich erhöhte Enzymaktivitätswerte nach (OHLER, 1969 (24)). Die Frage, ob andere Thrombopenieformen ebenso eindeutig biochemisch charakterisierbar sind, veranlaßte uns zu den in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungen.

II. METHODIK

Nach dem Plasmasubtraktionsverfahren (Abb. 1) (OHLER, 1968 (23)) bestimmten wir die intrathrombozytären Glykolyseenzyme Laktatdehydrogenase (LDH), Pyruvatkinase (PK), Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) und 3-Phosphoglycerat-1-kinase (PGK), die auf Grund ihrer relativ hohen Aktivität auch bei Thrombopenie als Indikatorenzym geeignet waren. Trotz Verwendung dieser Enzyme konnte die Methode bei extremen Thrombopenien bisher nicht angewandt werden. Um auch Patienten mit Thrombozytenzahlen unter $10\,000/\text{mm}^3$ untersuchen zu können, mußten wir die Plättchenausbeute bei der Präparation erhöhen. Nach Differentialzentrifugation finden sich bei fraktionierter Plasmaentnahme in der unteren Fraktion eine höhere Plättchenzahl und größere Plättchenformen. Gerade diese größeren Plättchen mußten wegen der Gefahr eines Aufwirbelns der obereren Erythrozytenschichten bei Entnahme mit Pipette und Sauggebläse unberücksichtigt bleiben. Deshalb verwandten wir zu deren Gewinnung eine besondere Vorrichtung. Sie gestattete durch Verwendung eines Feintriebes ein genaues Einfahren einer Entnahmekanüle in diese Schicht. Der Kolben einer angesetzten silikonisierten Rekordspritze konnte an einer Gewindestange kontinuierlich und ruckfrei zurückgedreht werden. Die Präparation der untereren Fraktion des thrombozytenreichen Plasmas konnte so bei geringem Sog und unter Sichtkontrolle im Strahlengang einer seitlich angebrachten Spaltlampe erfolgen. Dieses Vorgehen ermöglichte uns die Untersuchung von Thrombozytopenien bis herab zu 2.000 Thr./mm^3 .

Diese etwas beschwerliche Art der Präparation des thrombozytenreichen Plasmas hat noch einen anderen Einfluß auf die Höhe der gemessenen Enzymaktivitäten. Bei seinen Untersuchungen zur elektronischen Zellvolumen-Analyse (THOM, 1968 (27)) fand THOM eine deutliche Verbreiterung der rechten Flanke der Verteilungskurve normaler Plättchenpopulationen. Das bedeutet aber, daß bei Plasmaentnahme mit Pipette und Sauggebläse eine Thrombozytenpopulation gewonnen wird, die praktisch die rechte, verbreiterte Flanke der Verteilungs-

kurve repräsentiert, während die großvolumigeren Plättchen, die ja die schwereren sind, zum großen Teil nicht erfaßt werden. Da aber gerade bei extremen Thrombozytopenien (beispielsweise beim Werlhof-Syndrom) häufig junge Plättchenpopulationen vorliegen, könnten die bisher aufgetretenen Schwierigkeiten bei der Zellanreicherung zu einem gewissen Teil von dem beschriebenen Effekt mitverursacht gewesen sein.

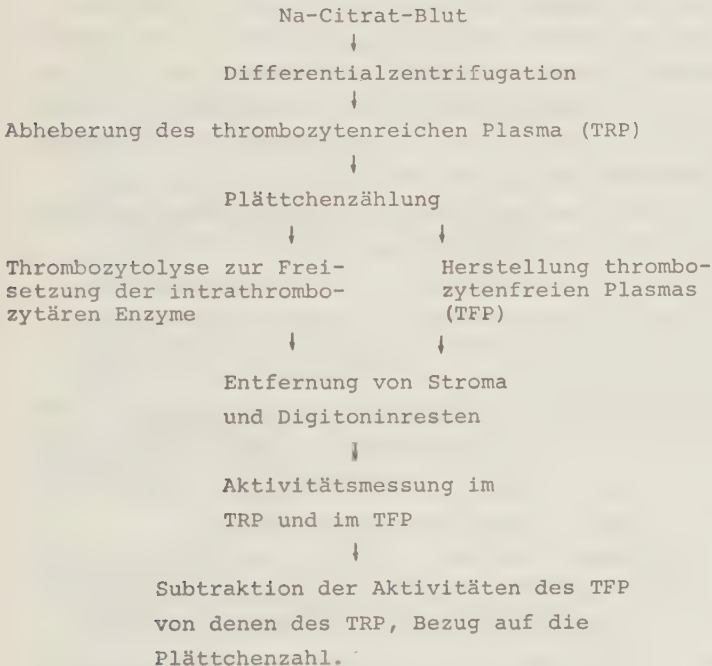


Abb. 1: Versuchsanordnung zur Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten mit dem Plasmasubstraktionsverfahren (OHLER, 1968 (23)).

III. UNTERSUCHUNGSPLAN

Von Januar 1969 bis Juni 1970 untersuchten wir 69 Patienten mit einer Thrombozytopenie. Als alleiniges Auswahlkriterium galt eine Thrombozytenzahl unter 100 000 Thr./mm³ (Tab. II). Trotz der Vielgestaltigkeit des einzelnen Krankheitsbildes faßten wir einzelne Patienten nach den klinisch führenden Symptomen zu Gruppen zusammen und versuchten durch Anwendung deskriptiver statistischer Methoden zusätzliche Informationen zu erhalten. Bei der Inhomogenität der gebildeten Gruppen beschränkten wir uns auf die Angabe des Mittelwertes ($\bar{x}$), der Standardabweichung (s_x) sowie des Standardfehlers des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$), und verzichteten auf die Anwendung wahrscheinlichkeitstatistischer Tests. Wir sind deshalb auf klinisch beschreibende Interpretation der Untersuchungsergebnisse angewiesen. Hierzu ist eine Vielzahl von Einzelbefunden zu berücksichtigen, da Faktoren wie Knochenmarksbefund, Milzgewicht, Milzfunktion, Krankheitsstadium und Therapie ganz maßgeblich die Zusammensetzung der untersuchten Thrombozytenpopulation beeinflussen. In Tabelle III ist die Konstellation dieser Daten für jeden Patienten angegeben (Tab. III).

Bei der Beurteilung der gemessenen Enzymaktivitätswerte beziehen wir uns auf den Mittelwert und die einfache Standardabweichung, die sich aus der Enzymaktivitätsmessungen einer Gruppe von 19 gesunden Personen ergaben (Tab. I).

Auf Grund der Zusammenhänge zwischen Zellalter und Zellgröße erwarten wir bei jugendlichen Plättchenpopulationen hohe Enzymaktivitäten und wollen in Anlehnung an die relative Vermehrung jugendlicher Granulozyten im Differentialblutbild in solchen Fällen von einer Linksverschiebung der Thrombozytenpopulation sprechen. Benennungskriterium ist eine Erhöhung der Aktivitäten dreier Enzyme über den Streubereich bei Gesunden hinaus. Für die Rechtsverschiebung gilt das Umgekehrte (BREDDIN, 1968 (7)).

IV. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

1) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei gesunden Personen

Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle I dargestellt. Eine statistische Übersicht gibt Tabelle 1.

Enzym	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}^2$	Min	Max
LDH	142	11	3	119	164
PK	133	18	4	100	172
PGK	125	17	4	100	159
GAPDH	127	13	3	107	160

Tab. 1: Statistische Angaben zu den Enzymaktivitätsmessungen (in I.E./ 10^{11} Thr.) bei gesunden Personen (n = 19).

Die bei den gesunden Personen ermittelten Enzymaktivitätswerte sollen uns zur Definition eines Normalbereiches dienen. Aus den Meßwerten dieser Personen wurden Mittelwerte und Streuung berechnet, um Beurteilungskriterien für die Meßergebnisse bei Patienten zu finden.

2) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit idiopathischen Thrombozytopenien

Bei fünf der insgesamt sieben Patienten (Tab. II) konnte der Plättchenstoffwechsel vor Behandlungsbeginn untersucht werden. Als Ausdruck der durch erhöhten Plättchenumsatz entstandenen jugendlichen Zellpopulation fanden wir deutlich erhöhte Enzymaktivitäten (Tab. 2 und Abb. 2).

Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max
LDH	225	43	14	186	297
PK	197	33	11	169	253
PGK	213	47	15	173	290
GAPDH	205	66	17	157	321

Tab. 2: Statistische Angaben zu den Enzymaktivitätsmessungen bei ITP-Patienten vor Therapie (n = 5; Enzymaktivitäten in I.E./10¹¹ Thr.).

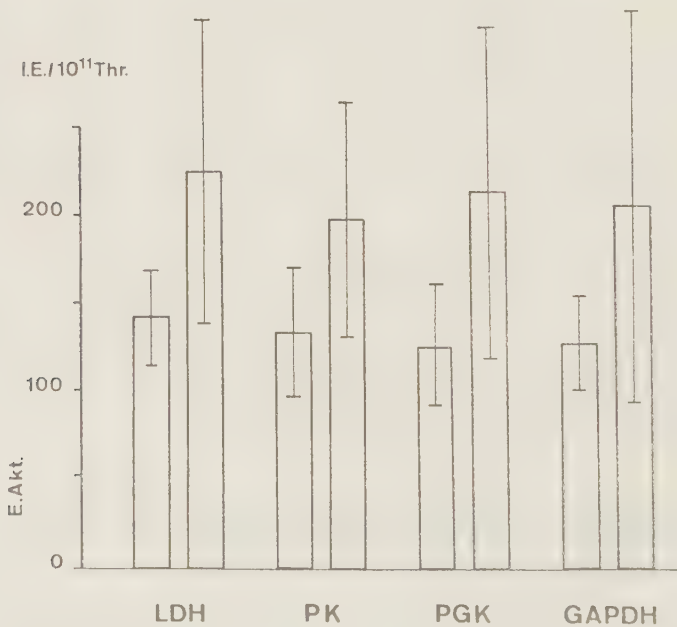


Abb. 2: Gegenüberstellung der Mittelwerte und doppelten Standardabweichungen von Normalpersonen (jeweils links, n = 19) und ITP-Patienten vor Behandlung (n = 5).

Verlaufsbeobachtungen: Unter Therapie normalisierten sich in 2 Fällen im Verlauf von vier bzw. fünf Monaten die Enzymaktivitäten und die Thrombozytenzahlen (Abb. 3 und Abb. 4).

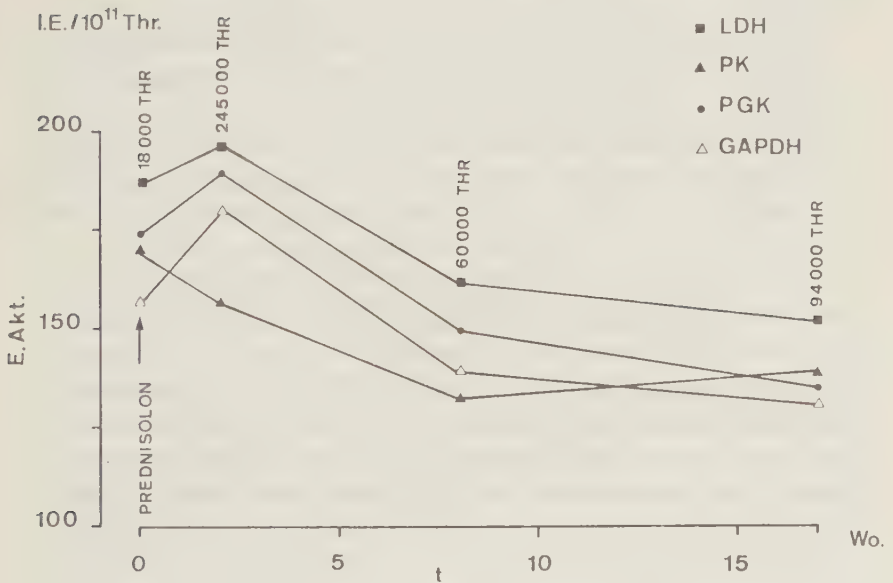


Abb. 3: Verhalten der Thrombozytenzahl und der Intrathrombozytären Enzymaktivitäten bei einem ITP-Patienten vor und nach Prednisolontherapie.

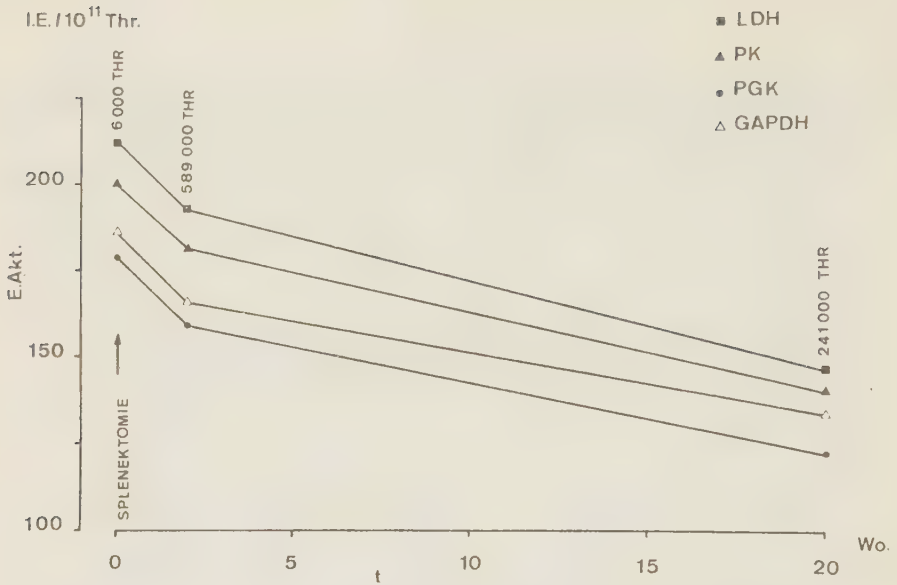


Abb. 4: Verhalten der Thrombozytenzahl und der Intrathrombozytären Enzymaktivitäten bei einem JTP-Patienten vor und nach Splenektomie.

Bei zwei anderen Patienten wurden die Enzymaktivitäten eine bzw. zwei Wochen nach Splenektomie als Folge des sprunghaften Anstiegs der Plättchenzahl und somit wiederum als Ausdruck einer jugendlichen Zellpopulation noch erhöht gefunden.

Thr.	LDH	PK	PGK	GAPDH	Bemerkungen
3 000	297	253	290	321	unbehandelt
87 000	204	174	160	225	2 Tage nach SPE
281 000	226	170	160	148	12 " " "
11 000	230	199	182	175	unbehandelt
590 000	252	184	190	167	6 Tage nach SPE

Im Falle des Patienten W.W. führte weder die Prednisolonthherapie noch die Splenektomie zu einer dauerhaften Erhöhung der Thrombozytenzahl. Die Enzymaktivitätswerte waren auch 3 Monate nach Splenektomie noch erhöht und lassen einen Fortbestand des erhöhten Plättchenumsatzes annehmen.

Zwei der untersuchten Patienten waren bereits seit zwei bzw. sechs Jahren splenektomiert. Bei Thrombozytenzahlen um $50\,000/\text{mm}^3$ lagen die Enzymaktivitäten wohl auch als Folge eines weiterbestehenden vermehrten Plättchenumsatzes oberhalb des Normbereiches.

Unter Berücksichtigung der hohen Enzymaktivitätswerte bei allen untersuchten Patienten, einer normalen Milzgröße und -funktion und der Vermehrung der Megakaryozyten im Ster-nalpunktat erklären unsere Befunde die idiopathische Thrombozytopenie als eine hyperregeneratorische Form mit Vorliegen einer jugendlichen Zellpopulation. Zahlreiche Befunde anderer Autoren bestätigen diese Annahme eindrucksvoll.

- 1) Thrombokinetische Studien mit ^{51}Cr -markierten Thrombozyten ergaben eine zum Teil auf Stunden verkürzte Plättchenlebensdauer (BATZ, 1970 (3); ASTER, 1969 (2); BLEIFELD, 1969 (5)).
- 2) Die Untersuchung des Plättchenausbreitungsverhaltens an silikonisierten Glasflächen zeigte in fast allen Fällen von ITP vorwiegend große Ausbreitungsformen (BREDDIN, 1968 (7)).
- 3) Die Thrombozytopoese im Knochenmark wurde auf das Zweibis Dreifache erhöht gefunden.

Besteht nach dem klinischen Erscheinungsbild der Verdacht auf Vorliegen einer ITP, so kann die Messung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten, deren Höhe ja ein Maß für das mittlere Alter, damit auch für die Thrombozytenüberlebenszeitverkürzung ist, neben einer Lebenszeitbestimmung zusätzliche Hinweise auf die Pathogenese der Thrombozytopenie geben.

3) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit einem Hyperspleniesyndrom

In diese Gruppe ordneten wir Patienten ein, bei denen das Hyperspleniesyndrom das klinische Krankheitsbild prägt. Die Plättchen dieser Patienten zeigten alle deutlich erhöhte Enzymaktivitätswerte (Tab. 3). Bei 6 Patienten mit Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck war die Symptomatik des Hyperspleniesyndroms am reinsten ausgeprägt.

Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max.
LDH	199	46	15	152	285
PK	175	28	9	146	222
PGK	170	26	8	128	208
GAPDH	167	24	8	139	202

Tab. 3: Statistische Angaben zu den Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit Hyperspleniesyndrom (n = 10; Enzymaktivitäten in I.E./10¹¹ Thr.).

Nach Splenektomie und Anlegen einer splenorenenalen Anastomose normalisierten sich bei einem Patienten im Verlauf von 1 Monat die Thrombozytenzahl und die Enzymaktivitäten:

Thr.	LDH	PK	PGK	GAPDH	Bemerkungen
73 000	175	181	152	145	vor Operation
270 000	140	148	125	102	33 Tage nach Op.

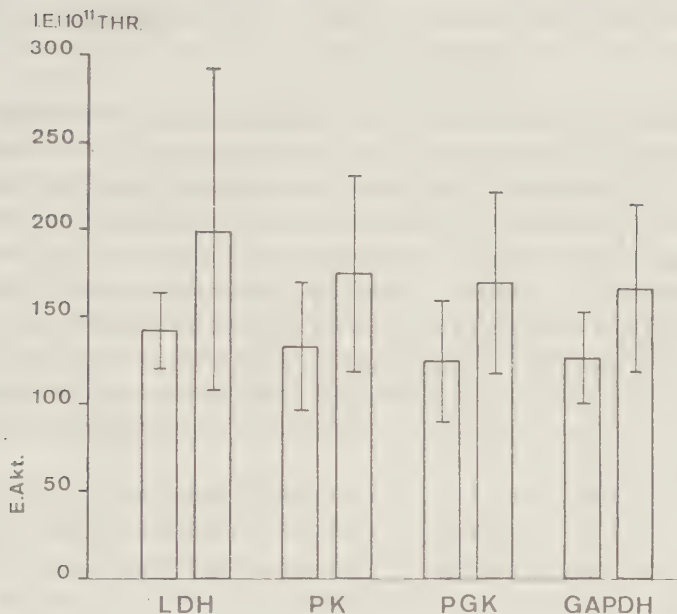


Abb. 5: Gegenüberstellung der Mittelwerte und doppelten Standardabweichungen von Normalpersonen (n = 19) und Patienten mit einem Hyperspleniesyndrom (n = 10).

Bei einem Patienten führte eine laparoskopisch gesicherte Hepatosplenomegalie mit einem Milzgewicht von 2500 g zum Vollbild eines Hyperspleniesyndroms. Bei einer ausgeprägten Panzytopenie waren die Retikulozyten und stabförmigen neutrophilen Granulozyten ständig stark vermehrt. Die intra-thrombozytären Enzyme waren entsprechend erhöht.

Bei zwei Patienten bestand neben dem Hyperspleniesyndrom eine ausgeprägte Panzytopenie bei stark verminderter Hämato-

poese im Knochenmarkausstrich. Dennoch waren die Enzyme deutlich erhöht. Die Histologie der entfernten Milzen ergab als Substrat der Hyperspleniemilz Follikelhyperplasie und hochgradige Siderose.

Über das Zustandekommen einer Thrombozytopenie bei Leberzirrhose liegen sich zum Teil widersprechende Untersuchungen vor. Der Annahme einer splenogenen Markhemmung steht die Vermutung gegen Thrombozyten gerichteter Antikörper gegenüber. Ihr Nachweis ist jedoch nicht sicher gelungen. Auch die Thrombozytenlebenszeitbestimmung führt zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einer verkürzten Lebensdauer (COHEN, GARDNER und BARNETT, 1961 (8)) stehen Beobachtungen einer normalen (HUBER, HUBER und PLATZER 1966 (16)) bzw. einer sich an der unteren Grenze der Norm bewegendenden Lebensdauer gegenüber (JÄGER et al. 1970 (17)).

ASTER (ASTER, 1966 (1)) und BLEIFELD (BLEIFELD, 1967 (6)) weisen durch Oberflächenaktivitätsmessungen eine vermehrte Speicherung ⁵¹Cr markierter Plättchen in der Milz nach. Sie fanden gleichzeitig eine normale Plättchenüberlebenszeit. Anhand dieser Befunde erklärten sie die Thrombozytopenie beim Hyperspleniessyndrom als Folge eines übermäßigen Entzuges normal lange lebender Plättchen aus dem peripheren Blut. Die Perfusion von Milzen, die bei splenorenalen Anastomosenoperationen entfernt wurden, gab zusätzliche Hinweise für ein Zutreffen dieser Annahme (PENNY, ROZENBERG und FIRKIN, 1964 (26)). Beim Hyperspleniessyndrom läge demnach eine zahlenmäßig zwar reduzierte, jedoch normal verteilte Thrombozytenpopulation mit normaler Lebensdauer vor.

In diese Überlegungen passen aber die von uns gemessenen deutlich erhöhten Enzymaktivitäten nicht hinein. Auch GOEBELL et al. fanden bei der Untersuchung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten bei Patienten mit Leberzirrhose eindeutig erhöhte Werte (GOEBELL et al., 1968 (14)). Schließlich zeigten Plättchen eines vergleichbaren Patientenkollektivs im Plätt-

chenausbreitungstest eine deutliche Linksverschiebung (BREDDIN, 1968 (7)).

In einer Untersuchung zu der hier angesprochenen Fragestellung kamen JÄGER et al. zu der Auffassung, die Thrombozytopenie beim Hyperspleniesyndrom sei nicht allein durch die Annahme eines vergrößerten Milzpools, der alle Plättchenformen enthält, zu erklären, da auch sie in syndrom durchgeführten Thrombozytenausbreitungsuntersuchungen linksverschobene Plättchenpopulationen fanden. Sie schlossen daraus, daß die in der Milz gespeicherten Plättchen, die an der Zirkulation nicht mehr teilnehmen, einem gesteigerten Abbau unterliegen. Hierdurch würde die annähernd normale Überlebenszeit der von vornherein nicht gespeicherten zirkulierenden Plättchen erklärt (JÄGER et al. 1970 (17)).

GOEBELL et al. schließlich führen die von ihnen erhöht gefundenen Enzymaktivitäten auf eine relative Vermehrung jugendlicher Thrombozyten als Zeichen einer kompensatorischen Mehrleistung des Knochenmarks zurück (GOEBELL et al., 1968 (14)).

Unter Berücksichtigung all dieser Befunde möchten wir unsere Ergebnisse folgendermaßen deuten:

- 1) Die Milz speichert beim Hyperspleniesyndrom vermehrt Thrombozyten.
- 2) Diese in der Milz abgelagerten Thrombozyten unterliegen einem forcierten Abbau; ihre mittlere Lebensdauer ist verkürzt.
- 3) Die Lebenszeit der zirkulierenden Plättchen ist annähernd normal.
- 4) Die vermehrte Sequestration der gespeicherten Plättchen könnte Anreiz zu einer geringgradigen Steigerung der Thrombozytopoese sein.
- 5) Da die bisher genannten Faktoren die beschriebene Enzym

aktivitätssteigerung quantitativ nicht erklären, vermuten wir beim Hyperspleniesyndrom eine bevorzugte Speicherung gerade älterer Plättchenformen im Sinn einer gesteigerten physiologischen Tätigkeit der Milz.

Die aus dieser kontinuierlichen Selektion älterer Plättchenformen resultierende jugendliche Population zirkulierender Plättchen könnte unsere Untersuchungsergebnisse, sowie die von GOEBEL et al. und BREDDIN zufriedenstellend erklären.

4) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit Tumoren und Systemhyperplasien des lymphatischen bzw. des retikuloendothelialen Systems

Die Enzymaktivitäten lagen durchweg im oberen Normbereich (Tab. 4, Abb. 6). Die durchschnittliche Thrombozytenzahl lag bei 70 000 Thr./mm³ und das mittlere Milzgewicht bei 450 g. Berücksichtigt man die in der Regel hinzukommende Lebervergrößerung und den Grad der Anämie, so läßt sich die Enzymaktivitätserhöhung zwanglos als Folge eines dem Hyperspleniesyndrom entsprechenden Bildes interpretieren, zumal GEHRMANN (auf Grund eigener thrombokinetischer Untersuchungen mit ⁵¹Cr-markierten Plättchen) auch bei Retikulosen eine vermehrte Speicherung in der vergrößerten Milz wahrscheinlich machte.

Enzym	$\bar{x}$	s_x	s^2_x	Min.	Max.
LDH	169	45	15	140	285
PK	149	21	7	129	187
PGK	145	16	5	121	166
GAPDH	139	11	4	127	160

Tab. 4: Statistische Angaben zu den bei Patienten der Gruppe 4 gemessenen Enzymaktivitäten (in I.E./10¹¹ Thr., n = 9).

Bei dem Versuch, die Enzymaktivitäts werte dem Milzgewicht zu korrelieren, erreichten nur die LDH und die PK den für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 tabellierten Wert ($r_{LDH} = 0,7244$; $r_{PK} = 0,6708$; Tab. 5).

Enzym	r	a	b	p
LDH	0,7244	0,131	111,3	< 0,05
PK	0,6708	0,055	124,2	< 0,05
PGK	0,4496	0,028	132,9	> 0,1
GAPDH	0,5532	0,025	128,4	< 0,1

Tab. 5: Statistische Angaben zur Korrelation der Enzymaktivitäten bei Patienten der Gruppe 4 (n = 9) zum Milzgewicht.

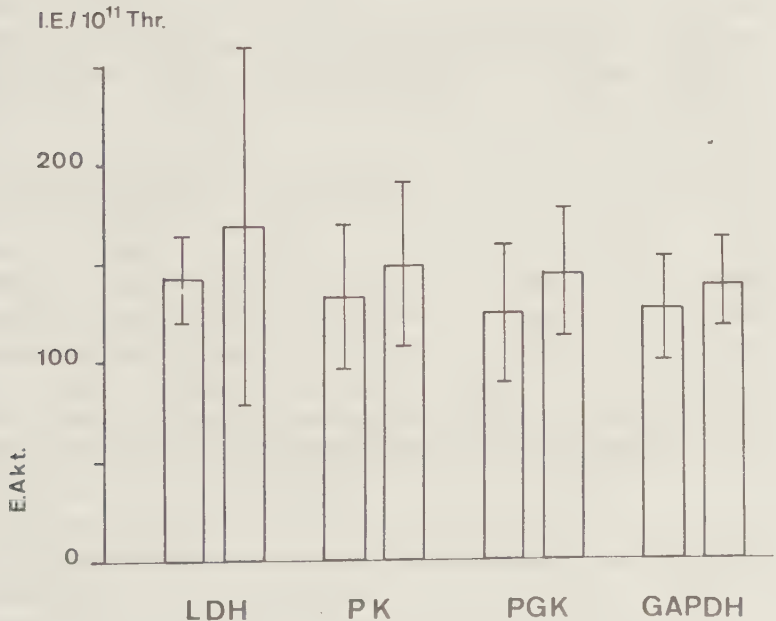


Abb. 6: Gegenüberstellung der Enzymaktivitäten (in I.E./10¹¹ Thr.) von Normalpersonen (n = 19) und Patienten der Gruppe 4 (n = 9).

5) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit Osteomyeloseklerose

Drei der untersuchten Fälle repräsentierten die typische Myeloseklerose mit Markverödung und verminderten Thrombozytenzahlen bei ausgeprägter Milzvergrößerung. Die Enzymaktivitäten lagen im oberen Normbereich

Auch hierbei diskutiert GEHRMANN eine vermehrte Speicherung in der Milz mit dem Effekt einer jugendlichen Thrombozytenpopulation im peripheren Blut (GEHRMANN, 1970 (12)).

BREDDIN fand in seinem Plättchenausbreitungstest bei 2 Fällen von Osteomyeloseklerose Linksverschiebungen, in einem Fall eine Rechtsverschiebung (BREDDIN, 1968 (7)).

Auch wir fanden bei einem Patienten eine Rechtsverschiebung. Bei völlig leerem Knochenmark, einer Thrombozytenzahl von $6000/\text{mm}^3$ und Zustand nach Splenektomie ergaben sich Werte um $100 \text{ JE}/10^{11} \text{ Thr.}$

Enzym	$\bar{x}$	s_x	s_x^2	Min.	Max
LDH	198	67	21	100	319
PK	157	27	9	102	192
PGK	170	45	14	112	246
GAPDH	162	49	15	91	230

Tab. 5: Statistische Angaben zu den Enzymaktivitäten (I.E./ 10^{11} Thr.) bei Patienten mit Osteomyeloseklerose (n = 10).

6) Ergebnisse der Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit Leukosen

Für den Plättchenmangel bei Leukosen kommen alle pathogenetischen Prinzipien symptomatischer Thrombozytopenien in Frage. Die in nahezu jedem der untersuchten Fälle verschiedene Konstellation dieser Einzelfaktoren kann sowohl zur Addition wie auch zur Kompensation ihrer Wirkungen auf den Enzymgehalt der jeweils vorliegenden Plättchenpopulation führen. Wir finden denn auch erniedrigte, erhöhte und normale Enzymaktivitätswerte (Tabelle II und 7, Abb. 7).

Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max
LDH	155	24	5	124	227
PK	135	25	5	58	182
PGK	129	22	4	90	173
GAPDH	129	24	5	66	179

Tab. 7: Statistische Angaben zu den Messungen der Enzymaktivitäten (m I.E./ 10^{11} Thr.) bei Patienten mit Leukosen (n = 24).

Teilt man die Patienten nun nach Charakter der Leukose in Untergruppen auf, so fallen bei den akuten myeloischen Leukosen niedrige Enzymaktivitäten auf (Tab. 8).

Bei diesen Patienten kommen als Ursache der Thrombozytopenie und der niedrigen Enzymaktivitätswerte vor allem die Verdrängung der normalen Hämatopoese und die massive zytostatische- und Röntgentherapie in Frage.

Das Ausmaß dieser Rechtsverschiebung der Enzymaktivitätswerte könnte dabei in zwei der untersuchten Fälle durch den entgegengesetzt wirksamen Einfluß eines gleichzeitig bestehenden Hyperspleniesyndroms abgeschwächt sein.

Die anderen Gruppen ergaben keine charakteristischen Auffälligkeiten des Enzymaktivitätsmusters.

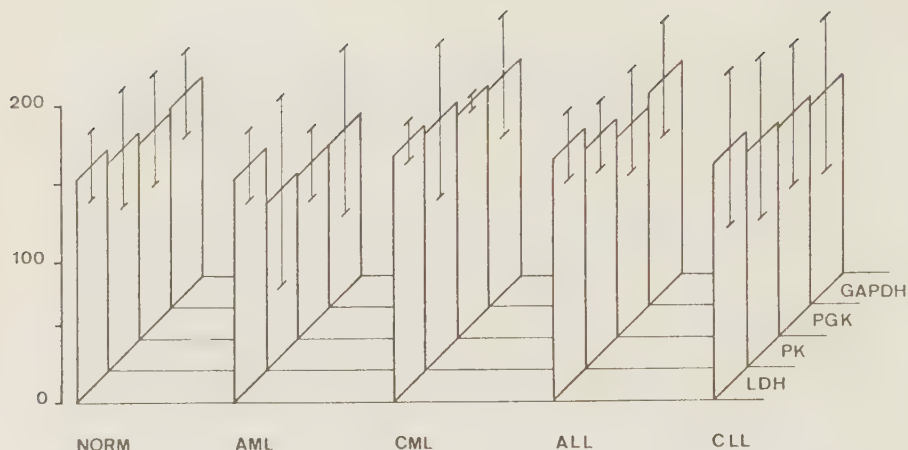


Abb. 7: Gegenüberstellung der Mittelwerte und doppelten Standardabweichungen der Enzymaktivitätswerte von Normalpersonen (n = 19) und nach Gruppen aufgeteilter Leukosepatienten AML (n = 4); CML (n = 2); ALL (n = 5); CLL (n = 4).

Tab. 8: Statistische Angaben zu Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit Leukosen (Enzymaktivitäten in I.E./10¹¹ Thr.) (AML = akute myeloische Leukose; CML = chronische myeloische Leukose; ALL = akute Lymphatische Leukose; CLL = chronische lymphatische Leukose).

Diagnose	Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max
AML n = 4	LDH	141	11	6	124	147
	PK	104	31	16	58	127
	PGK	102	11	6	90	112
	GAPDH	102	26	13	66	121
CML n = 2	LDH	155	6	4	131	159
	PK	149	24	17	132	166
	PGK	141	2	2	139	142
	GAPDH	137	19	14	123	150

Diagnose	Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max.
ALL n = 5	LDH	153	26	11	128	146
	PK	138	12	5	120	157
	PGK	127	16	7	118	155
	GAPDH	134	3	4	122	146
CLL n = 4	LDH	149	18	3	132	174
	PK	136	16	8	124	158
	PGK	131	11	5	116	140
	GAPDH	124	11	6	117	141

Verlaufsbeobachtungen: Bei 4 Patienten wurden die Enzymaktivitäten im Exacerbationsstadium und bei beginnender Remission, in deren Verlauf häufig Riesenthrombozyten auftraten, gemessen. Ein Beispiel für einen solchen Verlauf ist in Tab. 9 und Abb. 8 aufgezeigt.

Dat.	Thr.	LDH	PK	PGK	GAPDH	Bemerkungen
20.XII.	14 000	152	134	118	141	Prednison
28.XII.	87 000	227	175	163	179	Riesenzellen
20.I.	34 000	143	140	135	122	Prednison
28.I.	146 000	149	182	173	167	Riesenzellen

Tab. 9: Verhalten der intrathrombozytären Enzymaktivitäten in I.E./ 10^{11} Thr.) während zweier Remissionen bei einem Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie.

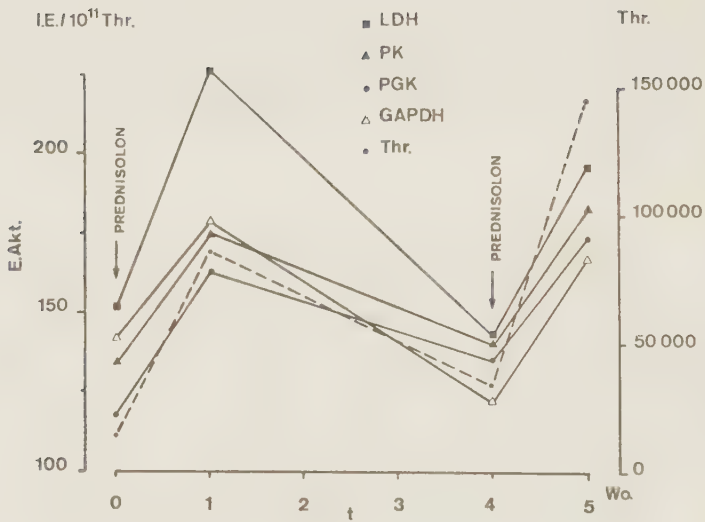


Abb. 8: Verhalten der intrathrombozytären Enzymaktivitäten (in I.E./10¹¹ Thr.) während zweier Remissionen bei einem Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie.

7) Ergebnisse intrathrombozytärer Enzymaktivitätsmessung
bei Patienten mit Polycythämie

Bei den Untersuchungen der Patienten mit einer Polycathämie ergaben sich Werte im Bereich der Norm (Tab. 10). Die Thrombopenie ist in diesen Fällen eine Folge der Behandlung mit ^{32}P . Die Altersverteilung der jeweiligen Thrombozytenpopulation ist abhängig von dem Zeitpunkt der ^{32}P -Applikation. Dieser Umstand erschwert die Interpretation der Einzelbefunde.

Enzym	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max.
LDH	156	13	4	142	174
PK	141	10	3	128	153
PGK	127	15	3	107	141
GAPDH	129	10	4	117	141

Tab. 10: Statistische Angaben zu den bei Patienten mit einer Polycythämie ($n = 5$) gemessenen Enzymaktivitäten (in I.E./ 10^{11} Thr.)

8) Ergebnisse intrathrombozytärer Enzymaktivitätsmessungen bei Patienten mit einer Panzytopenie

In dieser Gruppe von Thrombozytopenien fanden wir eine ausgeprägte Rechtsverschiebung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten (Tab. 11, Abb. 9). Dieser Befund spricht für eine überaltete Plättchenpopulation. In vergleichbaren Fällen fand BREDDIN eine signifikante Ausbreitungshemmung der Thrombozyten (BREDDIN, 1968 (7)).

Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max.
LDH	105	10	4	90	124
PK	97	16	6	68	118
PGK	82	10	3	70	95
GAPDH	89	14	5	64	103

Tab. 11: Statistische Angaben zu den bei Patienten mit Panzytopenie ($n = 8$) gemessenen Enzymaktivitätswerten (in I.E./ 10^{11} Thr.).

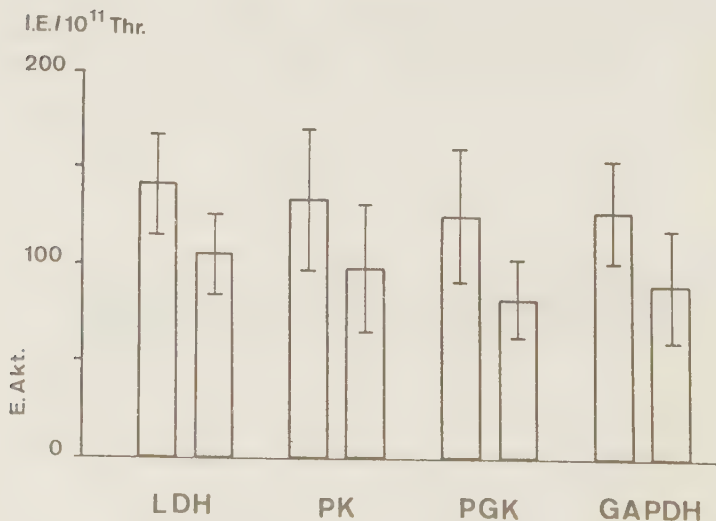


Abb. 9. Mittelwerte und doppelte Standardabweichung der Enzymaktivitäten bei Normalpersonen (linke Säule; $n = 19$) und Patienten mit einer Panzytopenie ($n = 8$).

Da bei dieser Gruppe der Thrombozytopenien der Plättchenmangel auf einer verminderten Produktion im Knochenmark beruht, wäre eigentlich eine normalverteilte Zellpopulation mit normal hohen Enzymaktivitätswerten zu erwarten. Die entgegen dieser Erwartung gefundene Rechtsverschiebung könnte wie folgt erklärt werden:

- 1) Die Milz sequestriert vermindert Thrombozyten.
- 2) Die Thrombozytenlebensdauer ist dadurch nur nach Maßgabe der Enzymausstattung begrenzt.
- 3) Nach Untersuchungen von LÖHR und WALLER nimmt der Zellstoffwechsel mit zunehmender Plättchendauer nach einer e-Funktion ab. Da Plättchenstoffwechsel und -größe korreliert sind, ergibt sich eine Thrombozytenpopulation mit rechtsverschobener Größenverteilungskurve.
- 4) Durch Reifungshemmung der Thrombozyten im Knochenmark könnten funktionell minderwertige Plättchen mit geringerem Enzymbesatz auftreten.

Mit $70 \text{ I.E./}10^{11} \text{ Thr.}$ scheint eine untere Grenzaktivität erreicht zu sein, die praktisch den Basalstoffwechsel einer Thrombozytenpopulation repräsentiert.

Der niedrigste gemessene Enzymaktivitätswert lag bei $60 \text{ I.E./}10^{11} \text{ Thr.}$

9) Ergebnisse intrathrombozytärer Enzymaktivitätsmessungen
bei Patienten mit γ -G-Plasmozytom

Die Enzymaktivitäten dieser Patienten lagen im unteren Bereich der Norm (Tab. 12, Abb. 10). Für die Beurteilung dieses Befundes können die schon bei der Panzytopenie angeführten Gesichtspunkte herangezogen werden, da auch in diesen Fällen die Thrombozytopenie durch eine (bei allen Patienten ausgeprägte Plasmozytose des Knochenmarks bedingte) Hemmung der Thrombopoese zustande kam.

Enzym	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	Min.	Max.
LDH	130	8	4	123	140
PK	105	15	7	84	119
PGK	102	15	8	79	110
GAPDH	101	14	7	84	117

Tab. 12: Statistische Angaben zu den bei Patienten mit Plasmozytom ($n = 4$) gemessenen Enzymaktivitäten (in I.E./ 10^{11} Thr.).

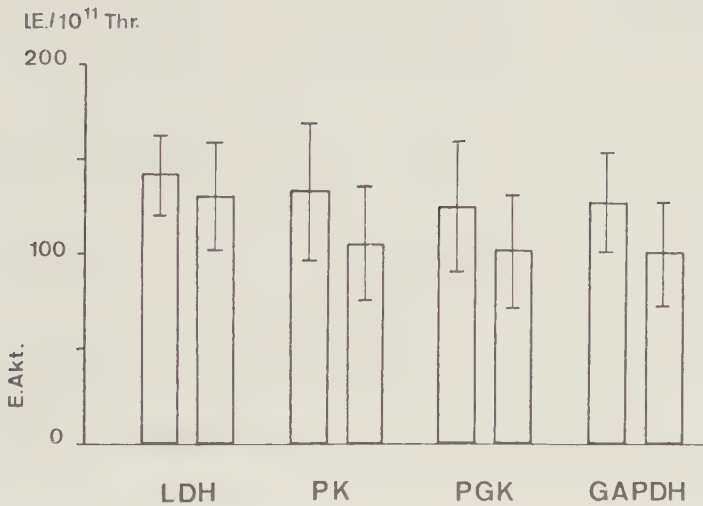


Abb. 10: Gegenüberstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Enzymaktivitäten (in I.E./ 10^{11} Thr.) bei Normalpersonen (n = 19, linke Säule) und Patienten mit γ -Plasmozytom (n = 4).

V. Diskussion der Ergebnisse

Auffällige Befunde wurden bereits in der vorausgegangenen Darstellung der Untersuchungsergebnisse bewertet.

In vielen Fällen wichen die intrathrombozytären Enzymaktivitäten eindeutig vom Normalverhalten ab. Diese Veränderungen waren dabei weniger deutlich bestimmten klinischen Diagnosegruppen zugeordnet, als vielmehr in charakteristischer Weise an gewisse im Rahmen dieser Erkrankungen aufgetretene Symptome, die die Thrombozytenbilanz störten, gebunden. Dabei entsprachen Quantität und Qualität der Enzymaktivitätsveränderungen dem sich aus dem Zusammenwirken der die Thrombozytenzahl bestimmenden Faktoren zu erwartenden mittleren Lebensalter des Plättchenkollektivs.

Diese Zuordnung der Enzymaktivitäten zum Alter der untersuchten Plättchenpopulation zeigte sich naturgemäß besonders deutlich bei ausgesprochen überalterten bzw. bei jugendlichen Plättchenkollektiven. Auch dynamische Enzymaktivitätsuntersuchungen, besonders im Verlauf von Remissionen und nach Splenektomie bestätigten diese Abhängigkeit der Enzymaktivitäten vom Plättchenalter.

Nach den Erfahrungen aus unseren Untersuchungen ist eine solche quantitative Beurteilung nur in groben Schritten zweckmäßig. Es ergeben sich erniedrigte, normale, erhöhte und deutlich erhöhte Werte; oder gemäß der vereinbarten Klassifizierung Rechtsverschiebungen, Werte im Normalbereich, Linksverschiebungen und besonders deutliche Linksverschiebungen.

Da die Thrombozytenzahl nach der Beziehung: Enzymaktivität ~ Enzymaktivität pro ml zu Thrombozytenzahl, in die Berechnung der Enzymaktivität eingeht, bestimmen wir eigentlich die Enzymaktivität pro Thrombozytenvolumen, also eine Enzymaktivitätskonzentration. Dieser Umstand schmälert nicht die Aussagekraft der Methode, denn wegen der Identität junger

Plättchen und großer Plättchen ist es von untergeordneter Bedeutung, ob die hohen (bzw. im umgekehrten Falle niedrigen) Enzymaktivitäten durch mehr Enzymaktivität pro Volumeneinheit oder durch größeres Volumen pro Thrombozyt zustande kommen. Verhalten sich beide Größen gleichsinnig, wird die Trennschärfe der Methode sogar erhöht. Um jedoch für besondere Fragestellungen ihr Gewicht getrennt beurteilen zu können, müßte man eine der Größen isoliert bestimmen. So könnte beispielsweise entschieden werden, ob unter gewissen Umständen, wie bei Reifestörungen der Megakaryozyten oder bei extramedullärer Thrombozytopoese die Enzymausstattung der Einzelzelle relativ vermindert ist.

Würde man zugleich mit der Enzymaktivitätsbestimmung eine Analyse des Zellvolumens vornehmen (THOM, 1972 (27)), so könnte man die Enzymaktivitäten sowohl auf die Plättchenzahl als auch auf ein standardisiertes Thrombozytenvolumen beziehen. Dieses ergäbe sich als Quotient aus gemessenem Zellvolumen und der Thrombozytenzahl. Auf diese Weise könnten spezifische Enzymaktivitätskonzentrationen für Thrombozytenpopulation unterschiedlichen Lebensalters bestimmt werden.

Diese Größe könnte zur differenzierteren pathogenetischen Kennzeichnung einzelner Thrombozytenkollektive beitragen.

VI. Zusammenfassung

Aus den vorliegenden Untersuchungen zur Frage der biochemischen Charakterisierung einzelner Thrombozytopenieformen durch Messung der Intrathrombozytären Enzymaktivitäten ergeben sich die folgenden Gesichtspunkte:

- 1) Im Rahmen verschiedener Erkrankungen treten Symptome auf, die zu einer Verminderung der Thrombozytenzahl führen. Dabei entstehen sowohl jugendliche als auch normale und überalterte Plättchenpopulationen. Die gemessenen Enzymaktivitäten sind bei jugendlichen Plättchenpopulationen linksverschoben, bei normalen im Normbereich und bei alten rechtsverschoben.
- 2) Tritt bei einer bestimmten Gruppe von Erkrankungen typischerweise nur eines der Störungssymptome auf, dann zeigen die Enzymaktivitäten auch für diese Gruppe ein einheitliches Verhalten.
- 3) Addieren sich die Auswirkungen mehrerer solcher Störfaktoren, muß unter Berücksichtigung des klinischen Krankheitsbildes geurteilt werden. Eine Gewichtung der Störfaktoren kann Hinweise für die Art des therapeutischen Vorgehens geben.
- 4) Tritt eine Diskrepanz auf zwischen den gemessenen und den nach der klinischen Symptomatik zu erwartenden Enzymaktivitätswerten, kann dies Anstoß zur Fahndung nach bisher verborgen gebliebenen zusätzlich vorhandenen Störfaktoren geben.
- 5) Auf Grund der Beziehung zwischen Enzymaktivität und altersmäßiger Zusammensetzung der Thrombozytenpopulation kann die Messung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten im Sinne einer Thrombozytenlebenszeitbestimmung die Wahl des the-

rapeutischen Vorgehens erleichtern und eine prognostische Voraussage ermöglichen.

- 6) Aus dem Bezug der intrathrombozytären Enzymaktivitäten auf ein standardisiertes Thrombozytenvolumen könnten sich neue Gesichtspunkte für das Verständnis der Pathogenese der Thrombozytopenien ergeben.

VII. Literaturverzeichnis

1. Aster, R.H.:
Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia.
J. clin. Invest. 45 (1966) 645.
2. Aster, R.H., W.R. Keene:
Sites of platelet destruction in idiopathic thrombocytopenic purpura.
Brit. J. Haemat. 10 (1969) 61.
3. Batz, K. et al.:
Beziehung zwischen Abbauort chrommarkierter Thrombozyten und dem Therapieerfolg der Splenektomie bei idiopathischer Thrombocytopenie.
In: Die Milz, Hrsg. v. Lennert, K. und D. Harms, Berlin, Heidelberg 1970, S. 299.
4. Begemann, H.:
Blutveränderungen bei splenomagnen Lebererkrankungen.
In: Leber und Milz, Hrsg. v. Wannagat, L.
Stuttgart 1967, S. 96.
5. Bleifeld, W.:
Neue Möglichkeiten der Diagnostik von Thrombozytopenien.
Fortschr. Med. 87 (1969) 76.
6. Bleifeld, W.:
Zur Pathogenese der Thrombopenie beim Hypersplenismus.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 2149.
7. Breddin, K.:
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart, 1968.

8. Cohen, P., F.H. Gardner, and G.O. Barnett:
Reclassification of the thrombocytopenias by the Cr 51
labelling method for measuring platelet life span.
New. Engl. J. Med. 264 (1961) 1294.
9. Detwiler, T.C., T.T. Odell jr. und T.P. McDonald:
Platelet size, ATP constant, and dot retraction in
relation to platelet age.
Amer. J. Physiol. 203 (1962) 107.
- 10) Fischer, F.:
Die Milzszintigraphie als Methode der funktionellen
Milzanalyse.
In: Die Milz, Hrsg. v. Lennert, K. und D. Harms, Berlin,
Heidelberg 1970, S. 11.
- 11) Gassel, W.D., H. Kuni und K.M. Goebel:
Thrombokinetische Verlaufsstudien beim akuten M. Werlhof
des Erwachsenen.
Blut 25 (1972) 1.
12. Gehrman, G.:
Milz und normaler Thrombozytenhaushalt.
In: Die Milz, Hrsg. v. Lennert, K. und J. Harms, Berlin,
Heidelberg 1970, S. 276.
13. Gehrman, G. und W. Bleifeld:
Lebensdauer und Abbauort menschlicher Thrombozyten bei
Thrombocytopenien.
In: Der Thrombozyt, Hrsg. v. Marx, R. München, 1969, S. 144.
14. Goebell, H.:
Veränderte Aktivitäten der Enzyme des Energiestoffwechsels
in Thrombozyten von Patienten mit Leberzirrhose und
Splenomegalie.
Klin. Wschr. 46 (1968) 526.

15. Heilmeyer, L.:
Grundriß der Pathophysiologie des Blutes.
Stuttgart, 1968.
16. Huber, H., V. Huber und S. Platzner:
Untersuchungen zur Thrombozytenlebensdauer b Leberzirrhosen
mit DF 32 P.
Wien. Klin. Wschr. 78 (1966) 869.
17. Jäger, W. et al.:
Thrombocytenfunktion und Thrombocytenumsatz bei Patienten
mit Hypersplenie.
In: Die Milz, Hrsg. v. Lennert, K. und D. Harms, Berlin,
Heidelberg 1970, S. 302.
18. Löhr, G.W. und H.D. Waller:
Zellstoffwechsel und Zellalterung.
Klin. Wschr. 37 (1959) 833.
19. McDonald, T.P., T.T. Odell jr. und D.G. Gosslee:
Platelet size in relation to platelet age.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 115 (1964) 684.
20. Najean, Y. et al.:
The platelet obstruction site in thrombocytopenic
purpura.
Brit. J. Haemat. 13 (1967) 409.
21. Ohler, W.G.A.:
Die klinische Bedeutung der intrathrombocytären Fermente
des Kohlenhydratstoffwechsels.
Med. Habil. Schr., Mainz 1966.
22. Ohler, W.G.A.:
Ergebnisse und Bedeutung von Enzymbestimmungen an
Thrombozyten.
Klin. Wschr. 46 (1968) 737.

23. Ohler, W.G.A.:

Die Verwendung thrombocytenreichen Plasmas zur Bestimmung
intrathrombozytärer Fermente.

Therap. Woche 18 (1968) 2115.

24. Ohler, W.G.A.:

Intrathrombozytäre Enzymbestimmungen bei Thrombozyto-
penien.

Fortschr. Med. 87 (1969) 317.

25. Ohler, W.G.A.:

Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen.
Baden-Baden, Brüssel; 1971.

26. Penny, R., M.C. Rozenberg und B.G. Pirkin:

The splenic platelet pool.

Med. Res. 1 (1964) 102.

27. Thom, R.:

Vergleichende Untersuchungen zur elektronischen Zell-
volumen-Analyse.

Ulm, 1972.

28. Waller, H.D. et al.:

Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher
Thrombozyten.

Thrombos. Diathes. haemorrh. 3 (1959) 520.

T a b e l l e n a n h a n g

Tab. I: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten (IE/ 10^{11} Thr.) bei
19 Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen.

Erklärung: Init: Initialen; G: Geschlecht; A: Lebensalter;
Thr: Thrombozytenzahl $\times 10^3$.

Nr.	Init	G	A	Thr	LDH	PK	PGK	GAPDH
1	KB	m	29	221	134	126	100	132
2	FM	m	29	268	155	147	110	112
3	RS	m	27	183	137	136	114	134
4	BS	m	38	275	119	114	102	113
5	RW	w	35	270	134	153	126	107
6	KH	w	45	342	147	172	155	160
7	RG	w	47	231	145	151	121	128
8	KZ	m	46	297	139	100	112	119
9	FH	m	44	343	141	120	131	113
10	LZ	w	35	198	164	109	129	136
11	SG	w	39	224	145	148	159	139
12	HB	w	27	333	132	124	110	121
13	RZ	m	28	339	147	138	141	145
14	PW	m	27	285	133	109	143	117
15	BW	m	28	363	147	133	121	130
16	SK	m	29	271	151	146	131	129
17	WB	m	29	304	149	133	128	137
18	BH	w	34	246	128	121	109	117
19	KV	m	32	229	159	141	124	133

Tab. II: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten (IE/10¹¹ Thr.) bei
69 Patienten mit einer Thrombozytopenie.

Nr.	Init.	G.	A.	Thr.	LDH	PK	PGK	GAPDH
1	BK	w	18	18 245 60 94	186 196 161 152	169 156 132 138	173 189 149 135	157 180 139 131
2	AW	m	48	6 293 589 241	212 188 192 146	179 198 165 134	200 170 181 140	186 201 159 122
3	WW	m	26	2 11	200 152	184 164	220 148	186 156
4	PH	m	16	3 87 281	297 204 226	253 174 170	290 160 160	321 225 148
5	HH	w	55	11 590	230 252	199 184	182 190	175 167
6	MB	w	55	53	184	171	156	141
7	HS	w	32	47	161	147	134	142
8	AS	m	58	48	219	189	200	174
9	PS	m	66	43	189	170	174	197
10	FP	m	59	120	164	151	139	148
11	HF	m	55	32	285	167	183	168
12	KH	m	56	73 270	175 140	181 148	152 132	145 125
13	JZ	w	72	118	162	150	156	139
14	FK	m	78	12	156	218	172	165
15	EH	m	47	25	227	154	191	202
16	AK	w	44	45	257	222	208	189
17	BG	w	64	124	152	146	128	139
18	JW	w	61	74	140	152	121	134
19	HC	m	59	100	154	157	150	137
20	MK	m	41	128	162	138	147	133
21	PS	m	59	98	139	129	147	131
22	RP	m	58	30	285	187	166	160
23	PL	m	66	108	151	138	149	134
24	LM	m	54	65	162	134	140	127
25	DH	w	27	110	149	129	121	138
26	FS	m	52	4	181	175	162	153
27	KB	m	65	82	204	169	173	159
28	LF	w	71	6	100	102	112	91
29	KL	m	61	28	162	152	137	144
30	MF	w	66	60	263	178	246	257
31	GS	m	64	439	129	134	114	121
32	AF	m	29	405	161	145	170	138
33	MM	w	49	542	171	152	144	159
34	FL	w	60	778	256	188	226	160
35	MK	w	80	2003	319	155	204	230
36	RM	m	20	113	146	116	90	99
37	HR	m	45	14	124	116	111	121
38	KS	m	31	8	145	127	112	121
39	FT	m	54	22	147	58	94	66
40	EK	w	62	88 18	151 126	132 104	139 99	123 113
41	AK	m	45	150	159	166	142	150
42	WP	w	39	45	148	132	122	109
43	HD	m	41	140	174	126	134	121

Fortsetzung Tab. II

Nr.	Init.	G	A	Thr.	LDH	PK	GPK	GAPDH
				18	154	138	114	123
44	KG	m	73	86	132	124	116	117
45	MK	w	63	113	142	134	140	118
				450	179	156	164	149
				80	139	126	128	130
46	KW	m	75	57	149	158	135	141
47	DG	m	20	12	149	139	120	122
48	DS	m	18	14	152	134	118	141
				87	227	175	163	179
				34	143	140	135	122
				146	194	182	173	167
49	ES	w	36	91	196	157	155	146
50	AV	m	49	74	128	129	121	131
				148	164	135	146	159
51	HV	m	19	12	142	129	121	131
52	LL	w	55	131	152	128	134	117
				28	124	122	116	109
53	EH	m	64	116	142	139	107	130
				70	137	126	118	124
54	HL	m	64	97	174	153	128	141
				38	142	126	109	113
55	MB	w	51	148	156	133	141	126
				104	143	138	122	129
56	ED	w	56	84				
				60	149	131	124	113
57	LK	m	70	18	98	84	89	103
58	PH	m	55	60	107	98	87	92
59	HB	m	72	11	103	108	75	101
60	WW	m	66	34	124	118	72	89
61	GR	m	81	45	100	91	70	64
62	PG	m	40	5	90	96	75	88
63	AB	w	77	70	109	112	92	100
64	T	-	52	24	106	68	95	74
65	RB	m	43	102	132	109	111	102
66	AB	w	58	109	123	119	108	102
67	MT	w	60	172	125	106	110	117
68	AS	m	51	48	140	84	84	84
69	AW	m	63	84	152	139	139	133

Tab. III. Klinische Daten der untersuchten Patienten.

Thr: Thrombozytenzahl /mm³

MG: Milzgewicht in g

KM: Megakaryozyten im Knochenmark; 1 = normal; 2 = Ausreichend; 3 = erhöht; 4 = erniedrigt; 5 = keine; 6 = keine Angabe.

Th: Therapie; 1 = Zytostatika; 2 = Corticosteroide; 3 = 1 + 2; 4 = Splenektomie; 5 = Röntgentherapie; 6 = Symptomatische Th; keine Therapie

R: Remission: 1 = Vollremission; 2 = Teilremission; 3 = keine Remission; 4 = zus. Erkrankung.

Nr.	Diagnose	Thr	MG	KM	Th	R
1	Werlhof-Syndrom	18	N	2	6	3
2	"	6	N	3	6	3
3	"	2	N	2	6	3
4	"	3	N	3	6	3
5	"	11	N	3	6	3
6	"	53	Spe	1	4	2
7	"	47	Spe	2	4	2
8	Hypersplenie-Syndrom	48	1700	6	6	4
9	"	43	1510	2	6	4
10	"	120	+	6	6	4
11	"	32	510	2	6	4
12	"	73	+	6	6	4
13	"	118	2500	6	6	4
14	"	12	145	5	2	3
15	"	25	112	4	2	4
16	"	45	+	6	6	4
17	"	124	250	6	6	4
18	RetikULOse	74	425	1	5	2
19	"	100	300	3	2	2
20	Retikulo-Sarkom	128	750	6	3	2
21	"	98	N	5	5	3
22	"	30	850	6	3	3
23	Retikulo-Sarkomatose	108	400	2	3	2
24	Lympho-Sarkom	65	300	2	3	2
25	"	110	325	1	3	2
26	" Sarkomatose	4	600	4	3	3
27	Osteomyelofibrose	82	2650	5	6	3
28	"	6	Spe	5	4	3
29	"	28	2000	5	6	3
30	"	60	2300	4	6	3
31	"	439	550	4	6	3
32	Myeloproliferations-Syndr.	405	3400	3	6	3
33	"	542	+	3	6	3
34	Osteomyelofibrose	778	3400	4	6	3
35	"	2003	Spe	4	4	3
36	AML	113	650	2	1	3
37	"	14	2050	6	3	3
38	"	8	+	4	3	2
39	"	22	+	6	3	3
40	CML	88	1500	6	3	2
41	"	150	1175	4	1	2
42	A Monozyten	45	-	6	1	2
43	CLL	140	525	4	1	3

Fortsetzung Tab. III

Nr.	Diagnose	Thr	MG	KM	Th	R
44	CLL	86	1500	6	3	3
45	"	113	1175	1	1	3
46	"	57	1100	4	1	2
47	ALL	12	2050	6	2	3
48	"	14	-	6	2	2
49	"	91	-	4	2	3
50	"	74	1250	6	2	3
51	"	12	-	6	2	3
52	Polycythämie	131	+	6	6	2
53	"	116	+	6	6	2
54	"	97	550	6	6	2
55	"	148	+	6	6	2
56	"	84	+	6	6	2
57	Panzytopenie	18	-	5	2	3
58	"	60	250	4	2	3
59	"	11	-	4	2	3
60	"	34	Spe	2	4	3
62	"	45	-	6	2	3
63	"	5	300	5	2	3
64	"	70	N	6	2	3
65	"	24	-	6	2	3
65	Plasmozyto	102	N	4	3	3
66	"	109	N	5	3	3
67	"	172	N	5	3	3
68	"	48	N	2	3	3
69	"	84	N	4	3	3

L e b e n s l a u f

Geboren: 4. Juli 1941 in Mainz-Mombach.

Eltern: Valentin Braunbeck und Anna-Maria Braunbeck,
geb. Sieber.

Volksschule: 1947 in Mainz-Mombach.

Gymnasium: 1951 Gutenberg-Gymnasium Mainz.

Berufsausbildung: 1957 Elektrotechnisches Praktikum.
1961 Studium der Elektrotechnik an der
Rheinischen Ingenieurschule in Bingen.
1964 Examen, Fachrichtung Elektrotechnik.

Abitur: 1965 Reifeprüfung für Nichtschüler in Koblenz.

Studiengang: 1965 Beginn des Medizinstudiums an der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.
1966 Naturwissenschaftliche Vorprüfung in
Mainz.
1967 Ärztliche Vorprüfung in Mainz.
1970 Staatsexamen in Mainz.

Medizinal-
assistenzen-
zeit: 4 Monate an der I. Med. Klinik und Poliklinik
der Universität Mainz.
4 Monate an der Chirurgischen Abteilung des
St. Hildegardis-Krankenhauses in Mainz.
2 Monate an der Gynäkologischen Abteilung
des St. Hildegardiskrankenhauses in Mainz.
2 Monate beim Arzt für Allgemeinmedizin.

Approbation: Januar 1972.

Theoretische
Ausbildung: Von Januar 1972 bis Dezember 1972 am Physiolo-
gischen Institut der Universität Mainz.

Jetzige Tätig-
keit: Abteilung für Hämatologie an der I. Medizi-
nischen Klinik der Universität Mainz.

Seit 1962 bin ich mit Heide, geb. Balbach, verheiratet.
2 Kinder.

